Aus dem Gisela-Kinderspital München. Vorstand: Privatdozent Dr. Ibrahim

Über die Burnamsche und andere Formaldehydproben im Urin und über die Abspaltung von Formaldehyd im Urin nach interner Urotropindarreichung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Werner v. Breunig

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Verlagsbuchhandlung von Julius Springer in Berlin
1914

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität München

Referent: Prof. M. v. Pfaundler

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

In der Behandlung der eitrigen Erkrankungen der Harnwege im Kindesalter wird seit Heubners Empfehlung das Urotropin reichlich angewandt. Goeppert, Salge, Langstein und andere haben damit günstige Erfahrungen gemacht und auch im Giesela-Kinderspital wird das Mittel vielfach und meist mit Erfolg verabreicht.

Die antibakterielle Wirkung des Mittels führt man seit Nikolaier auf die Abspaltung von freiem Formaldehyd zurück und nimmt an, daß die Abspaltung in den Harnwegen selbst, speziell in der Blase, erfolgt, und durch die saure Reaktion des Urins begünstigt oder sogar verursacht wird. Zwar hat Bergell sich dahin geäußert, die Erklärung der Wirkung des Hexamethylentetramin durch Formaldehydabspaltung erscheine unzureichend für jeden, der sich die Mühe nehme, die wirksame und tötliche Dosis von Formalin, Formaldehydderivaten, Hexamethylentetramin chemisch und bakteriologisch einzustellen. Die meisten Autoren sehen aber nach wie vor in der Abspaltung von freiem Formaldehyd die wesentlichste Grundlage der Urotropinwirkung. Daß eine solche Abspaltung in der Tat erfolgt, hat Nikolaier mit Hilfe der von ihm modifizierten Jorissenschen Probe nachgewiesen.

Kürzlich sind von einigen amerikanischen Autoren Untersuchungsergebnisse mitgeteilt worden, die einen ganz neuen Gesichtspunkt in die Frage der Urotropintherapie zu bringen schienen. Burnam stellte unter Anwendung einer neuen Reaktion für freies Formaldehyd u. a. fest, daß nur etwas weniger als die Hälfte seiner Patienten nach innerlicher Urotropinanwendung freies Formaldehyd

im Urin ausschieden, auch wenn sehr große Dosen gegeben wurden. Die Reaktion des Urins schien ihm nicht der einzige maßgebende Gesichtspunkt zu sein. Stark saure Urine zeigten zwar die größte Formaldehydabspaltung, es gab aber auch saure Urine mit völlig negativer Reaktion und andererseits ausgesprochen alkalische Urine mit starkem Formaldehydgehalt. Burnam ist geneigt, eine Lebenstätigkeit der Nierenepithelien als Grundlage für die Formaldehydabspaltung anzunehmen; bei vielen Menschen seien die Epithelien gar nicht imstande, diese Spaltung zu bewirken. Bei diesen sei auch von einer Verabreichung des Mittels kein therapeutischer Erfolg zu erwarten. L'Espérance bestätigte kurz darauf Burnams Untersuchungen in allen Punkten. Die praktische Bedeutung dieser Ergebnisse liegt auf der Hand. Kinder haben die beiden Autoren scheinbar nicht untersucht und so schien es eine dankbare Aufgabe, die Frage mit Hilfe der von Burnam mitgeteilten Reaktion bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen nachzuprüfen.

Es sei vorweg bemerkt, daß ich die Mitteilung der amerikanischen Autoren nicht bestätigen konnte.

Zuerst befaßte ich mich mit der Nachprüfung der neuen Formaldehydreaktion. Diese Probe besteht darin, daß man zu 10 ccm der zu untersuchenden, etwas über 37° erwärmten Flüssigkeit

3 Tropfen einer 0,5 proz. Phenylhydrazinhydrochloridlösung,
3 Tropfen einer 5 proz. Nitroprussidnatriumlösung, hierauf
einen Überschuß einer gesättigten wässerigen Natronlauge setzt.

Wenn Formaldehyd in einem Verhältnis von 1 : 20 000 vorhanden ist, so entsteht eine intensiv blaue Farbe, welche allmählich grün, nach ein paar Minuten braun wird.

Lösungen von weniger als 1 : 20 000 werden intensiv grün, dann braun, die Probe gelingt nach Burnam bis zu einer Verdünnung von 1 : 150 000 und weniger.

Beim Studium der Literatur stieß ich auf eine Formaldehydreaktion von Arnold und Mentzel, welche dieselben Substanzen zur Grundlage hat. Sie beschreiben ihr Verfahren zum Nachweis von Formaldehyd wie folgt:

Man löse in 3—5 ccm der zu untersuchenden kalten Flüssigkeit ein erbsengroßes Stückchen salzsaures Phenylhydrazin, setzte 2—4 Tropfen (nicht mehr) einer frischen oder alten Nitroprussidnatriumlösung und hierauf tropfenweise 10—15 proz. Alkalihydroxydlösung

(8—12 Tropfen) zu, worauf sofort, je nach der Menge des Formaldehyds eine blaue, blaugrüne längere Zeit bestehende Farbe entsteht.

Noch zwei andere Formaldehydproben, welche mit Phenylhydrazin gemacht werden, lernte ich aus der Literatur kennen. Es ist dies die saure Phenylhydrazinprobe von Rimini in der Modifikation von Arnold und Mentzel, und die Ferricyankaliprobe von Arnold und Mentzel.

Die saure Phenylhydrazinprobe führte ich in der Weise aus, daß ich zur zu prüfenden Lösung einige Zentigramm salzsauren Phenylhydrazins in Substanz zusetzte, darauf 4 Tropfen Eisenchloridlösung, unter Abkühlung 8—10 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure und schließlich zur Lösung des entstandenen Niederschlages Alkohol. Bei Gegenwart von freiem Formaldehyd tritt sofort eine kirschrote bis purpurrote Farbe auf.

Die Ferricyankaliprobe besteht darin, daß man zu der Flüssigkeit eine erbsengroße Menge festen Phenylhydrazinhydrochlorids zusetzt, wenn dies gelöst, 3—4 Tropfen einer 10 proz. Ferricyankalilösung und einige Tropfen einer 15 proz. Natronlauge. Bei Gegenwart von freiem Formaldehyd entsteht sofort eine scharlach- bis kirschrote, tagelang sich haltende Färbung.

Um zu erfahren, welche Bedeutung dem Phenylhydrazin, das in der Burnamschen Probe, der sauren Phenylhydrazinprobe und der Ferricyankaliprobe Verwendung findet, zukommt, stellte ich folgenden Versuch an:

Zu 50 ccm Wasser fügte ich einen Tropfen einer 2 proz. Formaldehydlösung. 20 ccm dieser Lösung versetzte ich nach Burnams Angabe mit Phenylhydrazinhydrochloridlösung. Fügte ich zu 1 ccm dieser Ausgangslösung sofort Nitroprussidnatriumlösung (einen Tropfen einer 2,5 proz. Lösung) und dann Natronlauge im Überschuß,

so entstand eine mittelgrüne Farbe,

nach	$^1/_2$	Min.,	„ „ „ dunkler grüne „
„	1	„	„ „ „ blaugrüne „
„	$1^1/_2$	„	„ „ „ blaue „
„	2	„	„ „ „ dunkelblaue „
„	$2^1/_2$	„	„ „ „ dunkler blaue „
„	3	„	„ „ „ noch dunkler blaue Farbe,
„	4	„	„ „ „ im Reagensglas fast undurchsichtig blaue Farbe,
„	5	„	„ „ „ „ „ „ „ „ „ „
„	6	„	„ „ „ „ „ „ „ „ „ „
„	10	„	„ „ „ „ „ „ „ „ „ „

Unter Beibehaltung der Versuchsanordnung fügte ich bei einem weiteren Versuch statt der Phenylhydrazinhydrochloridlösung zu den 20 ccm stark verdünnter Formaldehydlösung zwei in wenig Wasser gelöste erbsengroße Phenylhydrazin-

stückchen. Je nachdem ich nun sofort oder nach 1, 2, 3, 4 Minuten Ferricyankalium und Natronlauge zusetzte, bekam ich eine hellrosa bis dunkelpurpurrote Farbe, zwischen denen alle Farbenstufen von rot vertreten waren. War das Intervall zwischen Phenylhydrazinhydrochloridzugabe und Ferricyankalium-Natronlaugezugabe größer als 4 Minuten, also 5, 6, 10 Minuten, so entstand immer dieselbe Farbenreaktion.

In jedem Falle war also der Formaldehydgehalt ein konstanter, während durch die Anordnung des Versuchs beeinflußbare Farben entstanden. Erst ein Intervall von ungefähr 4 und mehr Minuten zwischen der Phenylhydrazinhydrochloridzugabe und dem Versetzen mit den anderen Reagenzien ließ eine konstante Farbe in Erscheinung treten.

Die beiden Versuche zeigen, daß dem Formaldehydgehalt in beiden Proben eine bestimmte Farbe entspricht, daß diese Farbe aber erst zustande kommt, wenn man dem Phenylhydrazinhydrochlorid Zeit läßt, auf Formaldehyd einzuwirken, wahrscheinlich, mit ihm sich zu verbinden, so daß mit Nitroprussidnatrium-Natronlauge oder Ferricyankali-Natronlauge eigentlich nicht freies Formaldehyd, sondern die Phenylhydrazinhydrochlorid-Formaldehydverbindung nachgewiesen wird.

Bei diesem Bindungsprozeß spielt die Reaktion der Lösung keine Rolle.

Zur Feststellung dieser Tatsache versetzte ich von 2 Lösungen mit gleichem Formaldehydgehalt die eine mit etwas Essigsäure, die andere mit etwas Natronlauge und fügte zu beiden Lösungen 3 Tropfen Phenylhydrazinhydrochloridlösung. Nach 3, 4, 5 und 6 Minuten säuerte ich je einige Kubikzentimeter der alkalischen Lösung an, fügte zu diesen und je einigen Kubikzentimetern der sauren Lösung einen Tropfen Nitroprussidnatriumlösung und fofort Natronlauge im Überschuß. Es erschien in jedem Fall dieselbe Farbe, die Bildung der Phenylhydrazinhydrochlorid-Formaldehydverbindung mußte also in beiden Fällen eine gleich schnelle sein.

Weitere Versuche zeigten, daß dieser Bindungsprozeß außer von der Zeit auch abhängt von der Temperatur (bei Bruttemperatur geht dieser Prozeß viel schneller vor sich als bei Zimmertemperatur) und von dem Formaldehydgehalt; denn bei stärkerer Formaldehydkonzentration entsteht nach Zufügen der Phenylhydrazinhydrochloridlösung und sofortigem weiteren Zufügen von Nitroprussidnatriumlösung und Natronlauge gleich eine undurchsichtig dunkelblaue Farbe.

Die Menge des Phenylhydrazinhydrochlorids hat auf die Schnelligkeit des Bindungsprozesses an Formaldehyd keinen Einfluß. Setze ich nämlich zu je 20 ccm stark verdünnter Formaldehydlösung 6 Tropfen einer 0,5proz. Phenylhydrazinlösung bzw. 6 Tropfen einer konzentrierten Phenylhydrazinhydrochloridlösung, so entsteht, wenn man zu je 1 ccm dieser Flüssigkeiten einen Tropfen Nitroprussidnatriumlösung und Natronlauge im Überschuß sofort zusetzt.

in beiden Fällen eine grüne Farbe,
nach 1 Minute in „ „ „ blaugrüne Farbe,
„ 2 Minuten „ „ „ „ dunkelblaue Farbe,
„ 3 „ „ „ „ „ dunkelstblaue „
„ 4 „ „ „ „ „ fast undurchsichtig blaue Farbe,
„ 6 „ „ „ „ „ „ „ „ „

Phenylhydrazin hat aber weiterhin wenigstens in einer Urotropinwasserlösung nicht nur die Fähigkeit mit dem freien Formaldehyd eine Verbindung einzugehen, sondern auch selbst urotropinspaltende Wirkung, wie folgender Versuch lehrt:

Da sich Urotropin in alkalischer Lösung nach Angabe der Autoren gar nicht spaltet, versetzte ich die eine Hälfte (100 ccm) einer frisch bereiteten wässerigen schwachen Urotropinlösung, um die Abspaltung von Formaldehyd zu verhindern, mit 2 Tropfen konz. Ammoniaklösung, die andere Hälfte (100 ccm) mit 16 Tropfen Ammoniaklösung und 0,1 g Phenylhydrazinhydrochlorid. Es waren also beide Lösungen alkalisch. Die Phenylhydrazinhydrochlorid enthaltene war, wie durch Titrieren festgestellt wurde, stärker alkalisch als die andere. Beide Lösungen ließ ich zur Hälfte bei Zimmertemperatur, die andere Hälfte in einem Dauerbad von 37—40° C stehen. Das Resultat einzelner nach 5, 15, 40 und 60 Minuten entnommener Proben der vier Lösungen bei Anwendung der Burnamschen Probe ist in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Dabei wurden die einzelnen Portionen vor Versetzen mit Phenylhydrazinhydrochlorid und Nitroprussidnatrium auf die gleiche Temperatur abgekühlt, dann entsprechend der Alkalescenz vor Versetzen mit Nitroprussidnatriumlösung angesäuert.

Probe angestellt	Erwärmt auf 37° bis 40° C		Nicht erwärmt	
	nicht mit Phenylhydrazinhydrochlorid versetzte Lösung	mit Phenylhydrazinhydrochlorid versetzte Lösung	ohne Phenylhydrazinhydrochlorid	mit Phenylhydrazinhydrochlorid versetzte Lösung
nach 5 Min.	gelb	grün	gelb	hellgrün
„ 15 „	gelb(grün?)	blaugrün	do.	dunkelgrün
„ 40 „	grünlich	dunkelblau, gut durchsichtig	gelb(grün?)	blaugrün
„ 60 „	do.	—	gelbgrün	blau

Die Tabelle zeigt, daß, obwohl absichtlich die mit Phenylhydrazinhydrochlorid versetzte Lösung stärker alkalisch gemacht war, doch in dieser Lösung die Formaldehydabspaltung ungleich schneller vor sich gegangen war, als in der einfach alkalischen Urotropinlösung, daß also Phenylhydrazinhydrochlorid formaldehydspaltend wirkt, weiterhin,

daß die Urotropinspaltung durch Phenylhydrazin in hohem Maße von der Temperatur und der Zeit der Temperatureinwirkung abhängig ist.

Durch eine einfache Versuchsreihe läßt sich außerdem feststellen, daß für die Schnelligkeit der Urotropinspaltung die Menge des vorhandenen Phenylhydrazins und Urotropins von Bedeutung ist.

Ob die Reaktion der Lösung Einfluß auf die Schnelligkeit der Spaltung des Urotropins durch Phenylhydrazinhydrochlorid hat, darüber lassen sich keine exakten Versuche anstellen, weil auch ohne Phenylhydrazin das Urotropin in saurer Lösung ziemlich schnell Formaldehyd abspaltet und dieser Versuchsfehler gegenüber der alkalischen Lösung nicht in Abzug gebracht werden kann.

Welche Bedeutung dem Phenylhydrazin in der sauren Phenylhydrazinprobe von Arnold und Mentzel zukommt, ist schwer zu entscheiden. Es entsteht die gleiche Farbe bei Anstellung der Probe in wässeriger Formaldehydlösung, ob man nun nach dem Lösen des Phenylhydrazins und Zugabe von Eisenchlorid sofort oder erst nach einiger Zeit die Schwefelsäure und den Alkohol zusetzt. In beiden Fällen wird nach Stehenlassen der fertigen Reaktion die Farbe dunkler oder bei schwachem Formaldehydgehalt erst deutlich.

Nach den vorausgegangenen Darlegungen sind demnach alle Phenylhydrazinproben für den quantitativen Nachweis von Formaldehyd bei Anwesenheit von Urotropin eigentlich nicht brauchbar, und zwar liegt das hauptsächlich an Phenylhydrazin selbst, dessen Bindungsprozeß an Formaldehyd und dessen Urotropinspaltungsvermögen von so vielen Momenten abhängt, daß sie nicht absolut sicher in Rechnung gezogen werden können.

Burnams Modifikationen der Arnold-Mentzelschen Formaldehydprobe ist es zu verdanken, daß wir mit ihr wenigstens annähernd quantitativ nach dem Ausfall derselben in einer Formaldehyd- oder Formaldehyd-Urotropinlösung Formaldehyd feststellen können, und zwar verdankt sie dies:

1. dem Umstande, daß die Menge des zugefügten Nitroprussidnatriums eine ganz bestimmte ist,

2. daß konz. Natronlauge im Überschuß zugefügt wird.

Bei starkem Formaldehydgehalt entsteht allerdings auch bei Zufügen von wenig verdünnter Natronlauge eine dunkelblaue Farbe, bei geringem Formaldehydgehalt dagegen kann je nach der Menge und der Konzentration der Natronlauge eine grünblaue bis gelbgrüne Farbe erscheinen, oder die Reaktion fällt überhaupt negativ aus.

Nur der Überschuß einer konz. Natronlauge verbürgt die dem Formaldehydgehalt entsprechende, möglichst dunkle und gleichmäßige Farbenreaktion.

Störend wirkt bei der Burnamschen Probe, daß die Kreatininreaktion des Fleischharnes — auch sie hat ja Phenylhydrazin und Natronlauge zur Grundlage — eine schwache Formaldehydreaktion zudeckt, daß ferner der Farbenwechsel infolge der Ausführung in der Wärme ein so schneller ist, daß die typischen Farben (blau, grün) bei schwachem Formaldehydgehalt kaum zur Entwicklung kommen, und daß endlich bei alkalischer Reaktion der zu prüfenden Lösung und geringem Formaldehydgehalt die Probe völlig mißlingt, während dieselbe Konzentration bei saurer Lösung blaugrüne bis grüne Farbe ergibt.

Die Erklärung des verschiedenen Ausfalles der Probe in saurer und alkalischer Lösung bei gleichem Formaldehydgehalt ist eine einfache. Setze ich nach Versetzen einer schwach sauren mittelstarken Formaldehydlösung mit dem nötigen Phenylhydrazinhydrochlorid und Nitroprussidnatrium tropfenweise ganz langsam Natronlauge zu, so entsteht vielleicht nach dem ersten Tropfen eine schwach grüne Farbe, welche schon wieder verschwunden ist, bis der nächste Tropfen Natronlauge zugesetzt wird. Auch jetzt entsteht vielleicht nochmal eine schnell wieder verschwindende grüne Farbe. Ist jetzt schon die Formaldehydlösung alkalisch geworden, so bringt der nächste Tropfen überhaupt keine Farbe mehr hervor, weil durch die Alkalescenz die die Farbe auslösende chemische Reaktion zum Teil schon abgelaufen ist. Ein Überschuß von konzentrierter Natronlauge bringt auch jetzt noch eine Farbe hervor, welche aber weniger von dem Formaldehydkonzentrationsgrad der Lösung als von der Stärke der Alkalescenz der Lösung und von der Zeit abhängt, welche zwischen der Phenylhydrazinhydrochlorid-Nitroprussidnatriumzugabe und dem Zuschütten eines Überschusses von gesättigter Natronlauge verstreicht.

Füge ich nämlich zu einer schwach alkalischen Formaldehydlösung nach der Phenylhydrazin-Nitroprussidnatriumzugabe sofort einen Überschuß von Natronlauge, so entsteht eine blaue Farbe,

nach $^1/_2$ Minute, so entsteht eine grüne Farbe,

nach 1 Minute, so kommt überhaupt keine Farbe mehr zustande.

Füge ich dagegen zu einer stark alkalischen Lösung vom nämlichen Formaldehydgehalt nach dem Tropfenzusetzen sofort einen Überschuß von Natronlauge, so entsteht eine grüne Farbe,

nach $^1/_2$ Minute, so entsteht überhaupt keine spezielle Farbe mehr.

Die Burnamsche Reaktion ist demnach ein chemischer Prozeß, der in alkalischer Lösung bei geringem Formaldehydgehalt ohne äußere Erscheinungen verhältnismäßig schnell sich abspielt und nur durch Zufügen eines Überschusses von gesättigter Natronlauge zu der zu untersuchenden sauren Lösung in der geschilderten Farbenreaktion sich offenbart.

Das Resultat dieser Versuche ist demnach folgendes:

I. Das Phenylhydrazin braucht bei Zimmertemperatur mindestens 4 Minuten bis es mit dem freien Formaldehyd die zum Gelingen der Reaktion unbedingt nötige Verbindung eingegangen hat.

II. Das Phenylhydrazinhydrochlorid spaltet Urotropin, und zwar ist dieser Prozeß erstens abhängig von der Temperatur der Lösung, zweitens von der Menge des vorhandenen Phenylhydrazinhydrochlorids und drittens von der Menge des vorhandenen Urotropins.

III. In alkalischer Lösung mißlingt die Burnamsche Probe bei schwachem Formaldehydgehalt.

Für eine Probe, die annähernd quantitativ Formaldehyd bei Anwesenheit von Urotropin nachweisen soll, ist es von Wichtigkeit, daß während der Probe nicht weiter Urotropin gespalten wird, oder höchstens so wenig, daß das Resultat nicht beeinträchtigt wird.

Urotropin spaltet schon in neutraler Lösung Formaldehyd ab.

Bereitet man sich eine frische 1 proz., 0,5 proz., 0,25 proz. und 0,1 proz. Urotropinlösung, bringt zu je 10 ccm dieser Lösungen

1. sofort je 3 Tropfen Phenylhydrazin, nach 4 Minuten je 3 Tropfen Nitroprussid-Natriumlösung und Natronlauge im Überschuß, so entsteht

in der 1 proz. Urotropinlösung eine gelbgrüne Farbe,
„ „ 0,5 proz. „ „ gelbe „
„ „ 0,25 proz. „ „ „ „
„ „ 0,1 proz. „ „ „ „

2. nach 30 Minuten langem Stehen bei Zimmertemperatur je 3 Tropfen Phenylhydrazinhydrochlorid, nach weiteren 4 Minuten 3 Tropfen Nitroprussidnatriumlösung und einen Überschuß von konzentrierter Natronlauge, so entsteht

in der 1 proz. Urotropinlösung eine dunkelgrüne Farbe,
„ „ 0,5 proz. „ „ heller grüne „
„ „ 0,25 proz. „ „ gelbgrüne „
„ „ 0,1 proz. „ „ gelbe „

Eine 1 proz. neutrale Urotropinlösung spaltet also schon innerahlb 4 Minuten nachweisbare Mengen von Formaldehyd ab, in frischer 1 proz. alkalischer Urotropinlösung dagegen bleibt die Farbreaktion nach 4 Minuten langem Stehen bei Zimmertemperatur aus. Läßt man aber alkalische Urotropinlösung längere Zeit stehen, oder erwärmt man sie längere Zeit auf Bruttemperatur, so geben auch sie positive Formaldehydreaktion.

Bei Anstellung der Formaldehydprobe in alkalischer Lösung ist zu beachten, daß die Lösung erst unmittelbar vor der Nitroprussidnatriumzugabe angesäuert werde, um die Abspaltung des Urotropins während Anstellens der Probe hintanzuhalten. Andererseits ist es, wie aus obiger Darlegung hervorgeht, unbedingt nötig, eine alkalische Lösung im Verlauf der Probe anzusäuern, um ein entsprechendes Resultat zu bekommen.

Bedeutend schneller spaltet eine saure Lösung Formaldehyd vom Urotropin ab. Auch dabei spielt die Temperatur, die Dauer der Temperatureinwirkung eine große Rolle.

Es ergibt nämlich:

eine 1 proz., frisch bereitete, schwach saure Urotropinlösung, 10 Min. lang auf 37—40° erhitzt, blaugrüne Farbe, nicht erhitzt dunkelgrüne Farbe,

„ 1 proz., frisch bereitete, schwach saure Urotropinlösung, 20 Min. lang auf 37—40° erhitzt, dunkelblaue Farbe, nicht erhitzt blaugrüne Farbe,

„ 0,5 proz., frisch bereitete, schwach saure Urotropinlösung, 10 Min. lang auf 37—40° erhitzt, blaugrüne Farbe, nicht erhitzt grüne Farbe,

„ 0,5 proz., frisch bereitete, schwach saure Urotropinlösung, 20 Min. lang auf 37—40° erhitzt, dunkelblaue Farbe, nicht erhitzt grünblaue Farbe.

„ 0,25 proz., frisch bereitete, schwach saure Urotropinlösung, 10 Min. lang auf 37—40° erhitzt, grüne Farbe, nicht erhitzt gelbgrüne Farbe,

„ 0,25 proz., frisch bereitete, schwach saure Urotropinlösung, 20 Min. lang auf 37—40° erhitzt, dunkelblaugrüne Farbe, nicht erhitzt grünblaue Farbe,

„ 0,1 proz., frisch bereitete, schwach saure Urotropinlösung, 10 Min. lang auf 37—40° erhitzt, gelbgrüne Farbe, nicht erhitzt gelb(grüne?) Farbe,

„ 0,1 proz., frisch bereitete, schwach saure Urotropinlösung, 20 Min. lang auf 37—40° erhitzt, grüne Farbe, nicht erhitzt gelbgrüne Farbe.

Aus all den Versuchsergebnissen geht weiterhin deutlich hervor, daß die Schnelligkeit der Formaldehydabspaltung aus Urotropin wesentlich von der vorhandenen Urotropinmenge abhängt.

Die chemischen Eigenschaften des Urotropins machen es demnach empfehlenswert, einen Urotropinurin, den man nicht sofort frisch auf Formaldehyd untersuchen kann, zu alkalisieren und kühl zu stellen, weil so der Abspaltungsprozeß bis auf einen kaum nachweisbaren Grad eingeschränkt wird. Macht man mit frischem sauren Urotropinunrin die Probe auf Formaldehyd, so wird der Versuchsfehler zu gering, als daß es notwendig wäre, zwischen der Phenylhydrazinhydrochloridzugabe und der Nitroprussidnatrium- und Natronlaugenzufügung, die Lösung zu alkalisieren und dann kurz vor Zufügung der beiden letzten Reagenzien wieder anzusäuern, weil im Urin die Urotropinmenge gewöhnlich sehr gering ist.

Die Urotropinprobe mache ich mithin folgendermaßen:

Zu ungefähr 10 ccm der zu untersuchenden nicht erwärmten Lösung füge ich:

3 Tropfen einer 0,5proz. Phenylhydrazinhydrochloridlösung, nach 4—6 Minuten;

1 Tropfen einer 5proz. Nitroprussidnatriumlösung und zu ungefähr 1 ccm dieser Mischung

8—10 Tropfen einer konz. Natronlauge.

Ist die zu untersuchende Lösung alkalisch, so säure ich unmittelbar vor der Nitroprussidnatriumzugabe mit Essigsäure an. Eine Abspaltung von Formaldehyd durch den Säurezusatz kommt bei dieser Versuchsanordnung nicht in Frage, wie speziell darauf gerichtete Untersuchungen lehrten.

Durch die geringere Nitroprussidnatriumzugabe (Burnam nimmt 3 Tropfen) tritt bei schwachem Kreatiningehalt des Harns die Kreatininreaktion überhaupt kaum auf, bei stärkerem Gehalt nur schwach, so daß die Formaldehydfarbenreaktion weniger gestört wird.

Bei einem Formaldehydgehalt bis zu 1: 80 000 entsteht im Fleischurin eine dubkelstblau-violette Farbe, welche über dunkelblau, dunkelgrün, sehr langsam gelbgrün wird.

Bei einem Formaldehydgehalt von 1: 80 000 bis 1: 300 000 entsteht im Fleischharn eine dunkelstviolette Farbe, welche über blau, blaugrün, gelbgrün wird, im kreatininarmen Urin eine dunkelblau-grüne Farbe, welche über grün allmählich gelbgrün wird.

Bei einem Formaldehydgehalt von 1: 300 000 bis 1: 1 000 000 zeigt sich im Fleischharn eine violettrote Farbe, welche schnell braungrün, grüngelb wird, im kreatininarmen Urin eine dunkelgrün-blaue bis hellgrüne Farbe, welche schnell in gelbgrün übergeht.

Ein Formaldehydgehalt unter 1: 1 000 000 zeigt sich durch einen bald verschwindenden gelbgrünlichen Farbenton an.

Um einen Begriff von der Feinheit der neuen Formaldehydprobe zu bekommen, machte ich von einer bei Bender & Hobein, München, genauest austitrierten Stammlösung (in 100 ccm Wasser waren 0,983 g Formaldehyd gelöst) Verdünnungen in destilliertem Wasser und Fleischharn, und benützte zum Nachweis des Formaldehyds außer der modifizierten Burnamschen Probe die saure Phenylhydrazinprobe, die Ferricyankaliprobe und die Jorissensche Probe. Letztere, von Nikolaier hauptsächlich benützt, besteht in der Zufügung von etwas Phloroglucin in Substanz zu einigen Kubikzentimetern der Formaldehydlösung und nachdem sich dies zum Teil gelöst, in dem Zufügen von ungefähr 1 ccm einer 15 proz. Kalilauge; bei einem gewissen Formaldehydgehalt entsteht eine zinnoberrote bis Orangenfarbe.

Die folgende Tabelle soll die Resultate bringen.

Der Kontrastreichtum der Farben der Burnamschen Probe — dunkelst-undurchsichtig blau (im Reagensglas), dunkelst-durchsichtig blau, blaugrün, dunkelgrün, mittelgrün, hellgrün — ermöglicht es besser als jede andere Formaldehydprobe die Schnelligkeit der Urotropin-

Tabelle.

Verdünnungen des Formaldehyds	Proben, angestellt in Wasser				Proben, angestellt in Harn	
	1. Ferricyankaliprobe	2. Saure Phenylhydrazinprobe	3. Jorissensche Probe	4. Modifizierte Burnamsche Probe	5. Modifizierte Burnamsche Probe in Fleischurin	6. Modifizierte Burnamsche Probe in kreatininarmem Urin
1 : 10000	dunkelkirschrot	dunkelstkirschrot	orange-rötlich	dunkelstundurchsichtigblau	dunkelstblauviolett undurchsichtig, später blaugrün	dunkelstblau undurchsichtig
1 : 50000	do.	do.	orange, Grenze der Reaktion	dunkelstblau	dunkelstblauviolett durchsichtig, blau, grün	dunkelstblau, durchsichtig
1 : 100000	kirschrot	kirschrot	—	dunkelblaugrün	dunkelstviolett, blau, blaugrün, grün	dunkelblaugrün, braungrün, grün werdend
1 : 300000	heller rot	rosa, Grenze der Reaktion	—	dunkelgrünblau	dunkelviolettrot, braungrün, grün	dunkelgrünblau, braungrün, grün werdend
1 . 500000	do.	rötlich?	—	hellgrünblau	dunkelviolett, braungrün, grün	hellgrün, blau, dann braungrün, grün werdend
1 : 800000	do.	—	—	grün	violettrot, braungrün, hellgrün	grün, dann gelbgrün
1 : 1000000	rosa	—	—	hellgrün, Grenze der Reaktion	rotviolett, noch deutlich grünlich werdend	braungrün, bald abblassend
1 : 3000000	gelbrosa	—	—	gelb(grün?)	—	—
1 : 5000000	gelbrosa, Grenze der Reaktion	—	—	—	—	—
1 : 8000000	—	—	—	—	—	—

spaltung und ihre Abhängigkeit von der darin vorhandenen Urotropinmenge, von der Reaktion der Lösung, von der Temperatur, von der Dauer der Temperatureinwirkung und endlich von in der Lösung sonst mehr vorhandenen Substanzen nachzuweisen. Auch daß man mit dieser Probe annähernd auf den Formaldehydgehalt der betreffenden, eventuell systematisch verdünnten, Lösung schließen kann, verdanken wir der großen Mannigfaltigkeit der entstehenden Farben.

Darf man aber die durch Reagensglasversuche festgestellten Tatsachen und Ergebnisse über die Urotropinspaltung ohne weiteres auf die Vorgänge in den menschlichen Harnwegen übertragen und annehmen, daß sich darin die Urotropinspaltung ebenso vollzieht? Dem steht, glaube ich, nichts im Wege. Schon Nikolaier baute auf Dauerbadversuche seine Anschauung von der Formaldehydabspaltung in der Blase auf und auch Burnam und l'Espérance, welche ja die Urotropinspaltung als rein chemischen Vorgang leugnen, bringen klinische Mitteilungen, welche mit meinen Reagensglasversuchen übereinstimmen. Auch sie fanden bei stark saurer Reaktion den stärksten Formaldehydgehalt, wenn sie auch hie und da in sicher alkalischem Urin freies Formaldehyd nachweisen konnten. Außerdem ist eben Urotropin eine Verbindung, welche in wässerigen Medien unter allen Umständen, wenn auch oft in sehr geringem Grade Formaldehyd abspaltet und in seiner weiteren Spaltung vollkommen von den verschiedentlich erwähnten Faktoren abhängig ist. Als erster hat Crowe darauf aufmerksam gemacht, daß die Gleichung, in die man den Urotropinspaltungsprozeß bringen kann, eine reversible sei.

$$4\,NH_3 + 6\,HCHO \rightleftarrows (CH_2)_6NH_4 + 6\,H_2O$$

und daß diese reversible Reaktion abhänge

1. von dem Urotropingehalt der Lösung;
2. von der Temperatur;
3. von der Reaktion der Lösung;
4. wahrscheinlich auch von organischen Bestandteilen, welche außerdem in der Lösung vorhanden sind.

Ob die Acidität der Lösung dabei nur die Aufgabe der Neutralisierung des entstandenen Ammoniaks hat und so dem reversiblen Gleichgewicht die Möglichkeit zur weiteren Spaltung gibt, oder ob dabei auch andere Momente eine Rolle spielen, läßt sich schwer entscheiden.

Was den Wert organischer Verbindungen betrifft, so nimmt Nikolaier wenigstens für die Harnsäure an, daß sie besonders in der Wärme urotropinspaltend wirke, indem dabei eine namentlich in der Wärme

leicht sich wieder abspaltende Formaldehydharnsäureverbindung entstehe.

Ist nicht vielleicht diese Wirkung der Harnsäure und anderer organischer Verbindungen (Phenylhydrazin, auch Harnstoff soll mit Formaldehyd eine Verbindung eingehen) so zu erklären, daß die leichte Bindung des frei werdenden Formaldehyds an organische Substanzen das chemische Gleichgewicht in ähnlicher Weise störe, wie die Acidität, indem einerseits Formaldehyd, andererseits Ammoniak gebunden wird? Auch die große Abhängigkeit der Urotropinspaltung von der Temperatur läßt sich bei Annahme eines reversiblen Gleichgewichts zwischen Urotropin einerseits und Ammoniak und Formaldehyd andererseits dahin erklären, daß durch Temperaturerhöhung das Gleichgewicht auf eine andere Stufe eingestellt wird.

Die Abspaltung des Formaldehyds von Urotropin ist auch in den Harnwegen als ein rein chemischer Vorgang zu betrachten und wir brauchen keine weiteren aktiven Kräfte des Körpers zu dessen Erklärung heranzuziehen. Auch in den Harnwegen ist die Spaltung nur abhängig von der Menge des vorhandenen Urotropins, von der Acidität des Harnes und der Zeitdauer, während welcher der Urotropinharn in der Blase zurückbehalten wird, ein außerordentlich wichtiges Moment in der Urotropintherapie.

Wieviel Prozent des oral genommenen Urotropins gelangen nun denn in die Harnwege? Aus dem Formaldehydgehalt des Urins einen Schluß auf die Urotropinmenge ziehen zu wollen, wäre falsch, weil die Formaldehydabspaltung auch von anderen Faktoren abhängt, als allein von der Menge des Urotropins. Nur genaue quantitative Bestimmungen des Urotropins im Harn, in gleichen Zeitabschnitten, könnten uns über die Ausscheidungsverhältnisse Aufschluß geben. Dazu wäre Bergells Methode recht brauchbar, die für unseren Zweck den Vorteil vor der Schröterschen hat, daß bei ihr durch Eindampfen des Urotropinurins mit Ammoniak auch das schon im Urin abgespaltene Formaldehyd wieder in Urotropin zurückverwandelt wird, während die Schrötersche Methode das schon abgespaltene Formaldehyd unberücksichtigt läßt.

Bergell fand mit seiner Methode, daß nur 50% des oral genommenen Urotropins im Harn wieder erscheint (weitere Ergebnisse haben die quantitativen Urotropinbestimmungen bis jetzt noch nicht gezeitigt), 50% gehen also im Körper verloren.

Im Harne läßt sich auch Urotropin nach nicht zu kleinen oralen

Gaben immer feststellen, wenigstens hat dies noch kein Autor in Zweifel gestellt, folglich muß auch immer Formaldehyd nachweisbar sein, vorausgesetzt, daß die Formaldehydprobe scharf genug ist, daß die Urotropinmenge im Urin nicht zu klein ist, und daß endlich der Urotropinharn lang genug in der Blase zurückgehalten wurde.

Wie erklärt sich aber dem gegenüber Burnams Angabe, daß nur 50% aller Menschen Formaldehyd ausscheiden?

Daß er in alkalischem Urin so selten Formaldehyd fand, beruht, wie ich vermute, darauf, daß er den Harn vor Zugabe des Nitropussidnatriums nicht ansäuerte, und in alkalischem Harn die Probe nur dann gelingt, wenn größere Mengen Formaldehyd, wie dies selten der Fall ist, vorhanden sind. Aber auch im sauren Urin fand er öfters selbst nach größeren Urotropindosen kein Formaldehyd. In solchen Fällen dürfte die Fehlerquelle darin bestanden haben, daß die Patienten den Harn nicht lange genug in der Blase zurückbehielten (Tenesmus, Incontinentia urinae, oftmaliges Wasserlassen infolge Aufnahme größerer Flüssigkeitsmengen, Zufall). Daß auch durch Ureterenkatheterismus öfters formaldehydhaltiger Urin gewonnen werden konnte, ist nicht zu verwundern, da ja auch so der Harn längere Zeit auf Körpertemperatur erwärmt bleibt. So darf ich wohl schon auf Grund meiner Laboratoriumsarbeiten und der theoretischen Erwägungen Burnams Theorie von der Formaldehydabspaltung aus Urotropin als einer Nierenepithelientätigkeit, die nicht jeder Mensch besitzen soll, als höchst unwahrscheinlich zurückweisen, zumal ihr Schlüsse aus vielleicht nicht immer richtig ausgeführten Formaldehydproben zugrundeliegen.

Es lag nahe, das Ergebnis meiner Arbeit klinisch zuerst an Erwachsenen nachzuprüfen, wenn ich auch ursprünglich die Absicht hatte, nur Kinder zu meinen Versuchen heranzuziehen.

Im Schwabinger Krankenhaus, München, hatte ich Gelegenheit, an 50 Männern Burnáms Versuche nachzuprüfen. Ich gab den Leuten $^1/_2$ Stunde vor dem Mittagessen je $^1/_2$ g Urotropin, ließ $^1/_2$ Stunde nach dem Essen den ersten Urin entleeren, den ich der Untersuchung nicht unterzog. Erst den nach weiteren $2^1/_2$ Stunden entleerten Urin prüfte ich mit der modifizierten Burnamschen Probe und fand dabei folgendes:

43 saure Urine ergaben dunkelstblauviolette, fast undurchsichtig blauviolette Farbe und zwar alle in ungefähr gleicher Stärke, 5 schwach alkalische blau bis blaugrüne Farbe. Ein Urin, neutral mit starkem Eiweißgehalt (chronische Nephritis) ergab gerade deutliche Reaktion, nach Fällen von Eiweiß durch Aufkochen und Ansäuern dunkelstblaue

undurchsichtige Farbe, ein Beweis, daß Urotropin in ziemlichen Mengen vorhanden war. Ob in der Blase das freigewordene Formaldehyd sich an Eiweiß gebunden hatte und sich so dem Nachweis entzog, konnte ich nicht entscheiden, Versuche im Laboratorium ließen daran denken.

Der Harn eines Mannes mit Incontinentia urinae (Lackmus alk., Phenolphthal. s.) zeigte unbestimmte Formaldehydreaktion nach $^1/_2$ g oraler Gabe, nach Einnahme von 1 g Urotropin zeigte der schwachsaure Urin blaugrüne Farbe. In diesem Falle ist die schwache Formaldehydabspaltung außer der Reaktion des Harnes sicher dem Umstand zuzuschreiben, daß der Harn nur kurze Zeit in den Harnwegen auf Körpertemperatur erwärmt war.

Auch die Ergebnisse meiner klinischen Versuche stimmen demnach, wie eigentlich vorauszusehen war, mit denen der beiden Amerikaner nicht überein; während nämlich in etwas weniger als der Hälfte der Fälle Burnam mit seiner Reaktion Formaldehyd nicht nachweisen konnte und l'Espérence bei 48% der Fälle kein freies Formaldehyd fand, bekam ich bei allen 50 Patienten die Formaldehydreaktion mit großer Deutlichkeit, wo sie schwächer war, waren Momente vorhanden, die den geringen Abspaltungsprozeß erklärten.

Auch nach den klinischen Versuchen ist demnach Burnams Theorie nicht haltbar. Kein einziger der Untersuchten zeigte, daß er in seinem Organismus nicht Formaldehyd aus Urotropin abspalten könne, vielmehr spricht der Umstand, daß bei allen gleich gelagerten Fällen die Formaldehydreaktion die gleiche Farbe ergab, dafür, daß ein rein chemischer Vorgang und nicht eine bei den Menschen verschieden ausgebildete Nierenepithelientätigkeit die Ursache der Abspaltung ist.

Trotz meiner eindeutigen Ergebnisse untersuchte ich auch im Kinderurin die Spaltung des Urotropins. Bei Kindern und insbesondere bei Säuglingen sind die Verhältnisse für die Urotropinspaltung insofern ungünstiger, als sie gewöhnlich nicht auf Anordnung den Urin längere Zeit zurückbehalten, und dies ist ja eigentlich die wesentlichste Grundbedingung für den Spaltungsprozeß. Ich untersuchte im ganzen 48 Kinderurine, darunter waren 8 Säuglingsurine. Die Kinder bekamen gewöhnlich 1—$1^1/_2$ Stunden nach dem Essen $^1/_2$ g Urotropin, Säuglinge $^1/_4$ g. Der Urin wurde 1—4 Stunden nach der Urotropingabe entleert und sofort untersucht. Von den Säuglingsurinen waren 2 gegen Lackmus schwach alkalisch, gegen Phenolphthal. s., in ihnen war die Formaldehydreaktion gerade angedeutet, sie ergaben deutlich grüngelbe Farbe. Die 6 übrigen Säuglingsurine waren schwach sauer und zeigten dunkel-

grüne bis blaugrüne und dunkelviolette Farbe. Die genaue Bestimmung des Zeitintervalles zwischen der letzten und der untersuchten Urinentleerung war in diesen Fällen unmöglich, deshalb kann man auch nicht aus der Verschiedenheit der Farbenreaktion auf ein verschiedenes Spaltungsvermögen der Säuglinge schließen.

Von den 40 Kinderurinen waren 3 alkalisch, auch gegen Phenolphthal., 2 waren gegen Lackmus alkalisch, gegen Phenolphthal. s., die übrigen 35 Urine waren sauer. Diese letzteren ergaben dunkelgrüne bis dunkelviolettblaue Farbe, soweit es verfolgt werden konnte, entsprechend der Zeitdauer während der das Kind den Urin zurückbehielt. Von den beiden gegen Lackmus allein alkalischen Urinen ergab der eine hellgrüne, der andere undeutliche Reaktion, während die Probe auf Urotropin deutlich positiv war. Einer der drei auch gegen Phenolphthal. alkalisch. Urine zeigte negative Formaldehydprobe, dagegen wurde sie positiv nach kurzem Erhitzen mit Schwefelsäure, Urotropin war also vorhanden; die zwei übrigen alk. Urine ergaben schwach grüne Farbe.

Hier ist vielleicht Gelegenheit gegeben, über die positive Formaldehydprobe im auch gegen Phenolphthal. alkalischen Kinderurin zu sprechen. Ich glaube nicht, und auch meine Versuche sprechen dagegen, daß so geringe Mengen von Urotropin, wie sie beim Kinde in die Blase kommen — die Ausscheidung des Urotropins erstreckt sich ja auf 4—6 Stunden, selbst 32 Stunden nach einmaliger Urotropingabe wurde noch Formaldehyd im Urin nachgewiesen —, im alk. Urin so viel Formaldehyd abspalten, daß es mittelst der modifizierten Burnamschen Reaktion nachgewiesen werden kann; vielmehr vermute ich, daß die Niere portionenweise bald sauren, bald alkalischen Urin produziert, und daß das Formaldehyd des alk. Urins ein Produkt der Urotropinspaltung einer sauren Portion im Nierenbecken und Harnleiter ist. Bei Erwachsenen, die größere Urotropindosen bekommen, ist es nicht ausgeschlossen, daß das im sicher alk. Urin nachgewiesene Formaldehyd auch darin sich von dem Urotropin abgespalten hat.

Auch im Kinderurin und Säuglingsurin findet sich entsprechend der Acidität, der Urotropinmenge und der Zeit, innerhalb welcher der Urin in der Blase zurückbehalten wurde, Formaldehyd vor. Unter den 48 Fällen fand ich auch nicht einen Urin, dessen Verhalten der Urotropinspaltung gegenüber ich mir nicht hätte erklären können, ohne auf eine vitale Tätigkeit der Nierenepithelien rekurrieren zu müssen.

Zum Schluß möchte ich noch kurz auf die Bedeutung meiner Untersuchungen für die Praxis der Urotropinanwendung im Kindesalter zu sprechen kommen. Da die Abspaltung von freiem Formaldehyd und somit die Wirkung des Mittels von gewissen einigermaßen beeinflußbaren Faktoren wesentlich abhängt, wird man diese Faktoren bei der Therapie zielbewußt mit berücksichtigen müssen. Es handelt

sich dabei um eine möglichst lange Zurückhaltung des urotropinhaltigen Harnes in der Blase und um Erhaltung einer sauren Reaktion des Urins. Der ersteren Indikation wird man bei Säuglingen kaum genügen können; die Flüssigkeitszufuhr etwa zu diesem Zweck zu beschränken, wäre entschieden ein Fehler, denn bekanntlich spielt eine Flüssigkeitsverarmung der Gewebe infolge ungenügender Flüssigkeitsaufnahme im Krankheitsbild schwerer Fälle von Säuglinspyelitis eine große Rolle. Es wird auch mit Recht in der reichlichen Durchspülung des Nierenbeckens solcher Kinder ein weiterer Heilfaktor gesehen. Bei älteren Kindern läßt sich eine länger dauernde Retention des Urotropinharns am ehesten dadurch gewährleisten, daß man eine größere Dosis abends nach der Harnentleerung verabreicht, die dann im Verlaufe der Nacht ihre Wirkung entfalten kann. Jedenfalls ist darauf zu sehen, daß bei der vielfach üblichen Verabreichung von 3 Dosen im Verlauf von 24 Stunden die letzte Dosis nicht nachmittags, sondern abends nach der letzten Urinentleerung gegeben wird.

Die zweite Indikation läßt sich leichter erfüllen. Die Coliinfektion der Harnwege, die in den meisten Fällen des Säuglings- und Kindesalters der Erkrankung zugrunde liegt, geht an und für sich mit saurer Harnreaktion einher. Man wird während der Urotropinverabreichung nur darauf zu achten haben, daß nicht durch andere therapeutische Maßnahmen eine alkalische Reaktion erzeugt wird. Solche Maßnahmen werden aber nicht selten absichtlich vom Arzt angeordnet. Ist ja doch die Alkalisierung des Urins eine Heilmethode, die nach den Angaben mancher Autoren (Thomson, Still, Klotz) allein oft imstande sein soll, des Leidens Herr zu werden. Eine Verabreichung von Karlsbader Mühlbrunnen oder Kalkwasser, eine Zufuhr von Natrium citricum oder Natrium bicarbonicum, oder einer Ernährung mit Kellerscher Malzsuppe (Nothmann), die auch infolge ihres Gehaltes an Kalium carbonicum eine alkalische Reaktion des Urins herbeiführt, ist geeignet, die Urotropinwirkung abzuschwächen oder ganz zu verhindern. Man wird zwischen den beiden Methoden wählen müssen, oder sie nacheinander in Anwendung ziehen, oder aber, wenn man die Alkalisierung des Urins mit der Darreichung eines Harnantisepticums kombinieren will, von Urotropin absehen und ein Mittel wählen, das auch bei alkalischer Reaktion wirksam ist. Als solche Mittel gelten z. B. das Hippol und Salol. Beide Mittel haben sich ja auch in der Behandlung der Säuglingspyelitis einen Platz erobert und auch im Gisela-Kinderspital sind in geeigneten Fällen damit Erfolge erzielt worden. Es liegt vielleicht nicht

fern, anzunehmen, daß mancher Mißerfolg mit Urotropin auf ungeeignete Anwendungsweise zurückzuführen ist.

Von unerwünschter Nebenwirkung der Urotropindarreichung ist besonders die Hämaturie zu nennen. Sie ist ein seltenes Ereignis. Aus dem Kindesalter sind bisher wenig Fälle bekannt geworden. Im Gisela-Kinderspital kamen in den letzten Jahren 2 Fälle zur Beobachtung; das eine Kind war $6^1/_2$ Monate alt und hatte eine Dosis von $4 \times 0{,}25$ erhalten, das andere war 12 Monate alt und hatte (versehentlich) eine Dosis von $5 \times 0{,}5$ erhalten. Die Zahl der mit Urotropin behandelten Kinder betrug über 200, so daß ein Prozentsatz von ca. 1% anzunehmen wäre. Der jüngere Säugling zeigte bei weiterer Beobachtung auch gelegentlich purpuraartige Hautblutungen, so daß hier eine Prädisposition zu hämorrhagischen Zuständen vielleicht beim Zustandekommen der Hämaturie mitwirkte; beim anderen Kinde fand sich nichts Analoges. In beiden Fällen handelte es sich um eine reine transitorische Hämaturie ohne Beimengung von Harncylindern oder sonstige Zeichen einer Nierenentzündung.

Vielleicht darf man die Hämaturie als Formaldehydwirkung auffassen. Man könnte sich vorstellen, daß bei starksaurer Reaktion sich Formaldehyd schon in den Nierenkanälchen abspaltet, daselbst teilweise resorbiert wird und, infolge besonderer Disposition, eine lokale Durchlässigkeit der Nierengefäße für Blutkörperchen verursacht. Die Hämaturie trägt durch Abminderung der Harnacidität zur Selbstheilung bei. In späteren Fällen ließe sich diese Deutung der Hämaturie vielleicht dadurch sicherstellen, daß man, wenn der Urin des Patienten bei Auftreten von Blut sauer ist, neben Urotropin große Mengen Alkali gibt und sieht, ob dadurch die Hämaturie nachläßt. Andererseits läßt es sich nicht von der Hand weisen, daß vielleicht Urotropin im Blut gespalten, das entstandene Formaldehyd zu Ameisensäure oxydiert wird, und der nicht zu Kohlensäure und Wasser oxydierte Teil der Ameisensäure beim Passieren der Nieren dieselbe schädigt; ist ja die Ameisensäure bei Disponierten als ein starkes Nierengift bekannt.

Therapeutisch wird man natürlich in solchen Fällen das Mittel aussetzen und vielleicht Alkali verabreichen. Wie in allen bekannt gewordenen Fällen sistierte auch in den oben erwähnten beiden Fällen die Hämaturie, ohne dauernde Schädigung zu hinterlassen.

Aus meinen Untersuchungen möchte ich folgende Schlußfolgerungen ableiten:

1. Die Formaldehydabspaltung aus Urotropin im Bereiche der Harnwege ist ein chemischer, von den Nierenepithelien unabhängiger Prozeß.

2. Sie erfolgt im Gegensatz zu den Angaben von Burnam und l'Espérance bei allen Erwachsenen und ebenso bei allen

Kindern und Säuglingen, vorausgesetzt, daß der urotropinhaltige Urin sauer ist und eine gewisse Zeit in der Blase zurückgehalten wird.

3. Im alkalischen Urin erfolgt die Spaltung von Urotropin viel langsamer und kleine Mengen von freiem Formaldehyd können mit der Burnamschen Probe im alkalischen Urin nicht nachgewiesen werden. Der Nachweis gelingt aber mit der von mir modifizierten Probe.

4. Für therapeutische Zwecke ist von einer systematischen Alkalisierung des Urins während einer Urotropinkur Abstand zu nehmen.

Nachschrift.

Nach Fertigstellung meiner Arbeit erschienen im Boston Medical and Surgical Journal zwei Aufsätze, welche an Burnams Arbeit anknüpfen.

Gestützt auf 400 protokollierte Urinuntersuchungen von 44 Kindern kommen Talbot und Sisson zu dem bemerkenswerten Schluß, daß alle Kinder, zu gewissen Zeiten wenigstens, Formaldehyd ausscheiden. Wenn sie auch viele negative Proben verzeichnen, so konnten sie doch bei jedem Kinde gelegentlich Formaldehyd im Urin finden.

Die Verfasser ziehen aber aus ihren Untersuchungen nicht den Schluß, daß Burnams Urotropintherapie falsch ist, sondern geben der Meinung Ausdruck, wenn die Nierenepithelien im Sinne Burnams an der Spaltung beteiligt seien, so könne man vielleicht auf diesem Wege zu einer Funktionsprüfung der Nieren gelangen.

Die Autoren hätten sicher noch mehr positive Formaldehydproben verzeichnen können, wenn sie auch in alkalischem Urin geringen Formaldehydgehalt hätten nachweisen können. Ihre praktischen Schlüsse decken sich mit den unsrigen.

Smith bearbeitet in seiner Abhandlung folgende 2 Punkte:

1. Ist Burnams Probe spezifisch? Verf. bejaht die Frage, glaubt aber nur in dem Erscheinen einer dunkelgrünen Farbe, die bei einer Verdünnung von 1 : 40 000 auftrete, noch den Beweis für das Vorhandensein von Formaldehyd als geliefert ansehen zu dürfen.

2. Warum wird Formaldehyd nicht immer abgespalten?

Mit Hilfe der Bestimmung der hydrolytischen Dissoziation kommt Smith zu dem Resultat:

1. daß entsprechend der hydrolytischen Dissoziation die Spaltung von Formaldehyd vor sich geht, daß also die Acidität des Urins die

Ursache der Urotropinspaltung ist, nicht aber eine spezifische Nierenepithelientätigkeit;

2. daß Lackmus nicht genau genug die Aciditätsgrenze feststellt;

3. daß die normale Acidität des Urins gewöhnlich für die Spaltung von Urotropin ausreicht.

Wenn auch Smith zu einem richtigen Schluß gekommen ist, so sind seine Untersuchungen doch vielleicht nicht ganz einwandfrei; denn

1. untersuchte er die Urine, wie er selbst schreibt, wenige Stunden nach der Entleerung, auch schwach saure Urine, wobei natürlich eine nachträgliche Formaldehydabspaltung möglich oder sogar wahrscheinlich ist;

2. entging auch ihm schwacher Formaldehydgehalt des alkalischen Urins, und

3. schenkte auch er nicht der großen Abhängigkeit der Urotropinspaltung von dem Umstande weitere Beachtung, wie lange ungefähr Portionen des untersuchten Urins in der Blase zurückgehalten wurden.

Literaturverzeichnis.

Arnold und Mentzel, Ein empfindliches Verfahren zum Nachweis von Formaldehyd. Zeitschr. f. Unters. d. Nahr.- u. Genußm. sowie d. Gebrauchsgegenstände 1902.

— Über den Nachweis von Formaldehyd in Lebensmitteln. Chem.-Ztg. **26**, S. 246. 1902.

Bergell, P., Zur Kenntnis des Hexamethylentetramins und seiner Salze (Cystopurin). Deutsche med. Wochenschr. 1907, S. 55.

Burnam, Curtis F., An experimental investigation of the value of hexamethylenamin and allied compounds. Arch. of Int. Med. **10**, S. 324. 1912.

Crowe, Arch. int. de pharmacodynamie **18**, S. 315. 1908.

Goeppert, F., Über die eitrigen Erkrankungen der Harnwege im Kindesalter. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **2**, S. 30ff. 1908.

— Die Pyelocystitis des Kindesalters. Berliner klin. Wochenschr. 1909, Nr. 14.

Heubner, O., Urotropin in der Kinderpraxis. Therap. d. Gegenw. 1899, Nr. 2.

Klotz, M., Therapeutisches zur Behandlung der Enuresis, der Incontinentia alvi und der Pyelitis. Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 18, S. 801.

Langstein, L., Die Pyelocystitis im Kindesalter. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. Juni 1913, S. 9ff.

L'Espérance, O. R. T., The excretion of formaldehyde by the kidneys of patients taking urotropin: a study of Burnam's test. Boston Med. and Surg. Journ. **167**, S. 577. 1912.

Nicolaier, Über die therapeutische Verwendung von Hexamethylentetramin. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1894, Nr. 51.

— Experimentelles und Klinisches über Urotropin. Zeitschr. f. klin. Med. **38**. 1899.

Nothmann, H., Zur diätetischen Behandlung der eitrigen Erkrankungen der Harnwege im Kindesalter. Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 39.

Salge, B., Einführung in die moderne Kinderheilkunde.

Still, Pyelitis in children. Pediatrics 1912, S. 24.

Smith, George G., The excretion of formalin in the urine; an inquiring into the accuracy of Burnam's test. Boston Med. and Surg. Journ. **168**, S. 713. 1913.

Talbot, Fritz B., and W. R. Sisson, Some factors which influence the excretion of formalin in the urine of children and infants taking hexamethylenamin (urotropin). Boston Med. and Surg. Journ. **168**, S. 485. 1913.

Thomson, J., and St. McDonald, On acute pyelitis due to bacillus coli as it occurs in infancy. Quarterly Journ. of. Med. **3**, Nr. 11, S. 251. 1910.

Lebenslauf.

Geboren am 24. Juli 1888 in Augsburg, Sohn des Staatsministers der Finanzen Georg von Breunig in München, bezog ich nach Besuch der Volksschule zu Würzburg, des alten Gymnasiums zu Würzburg und des Maximiliansgymnasiums zu München im Herbst 1908 die Universität München, bestand daselbst März 1911 das Physikum, Oktober, November 1913 das Staatsexamen und promovierte am 19. Dezember 1913. Vom 1. April bis 1. Oktober 1911 diente ich als Einjährig-Freiwilliger im I. Infanterie-Regiment in München.